

Aus der Freien Universität Berlin, Klinikum Westend
Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt
Infektionskrankheiten

Direktor: Frau Professor Dr. med. M. Alexander

**NACHWEIS DES HEPATITIS B_s-ANTIGENS BEI
DER MONONUCLEOSIS INFECTIOSA**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
KLAUS-PETER KIETZ
aus Berlin

1978

Aus: Freie Universität Berlin, Klinikum Westend
Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt
Infektionskrankheiten

Direktor: Frau Professor Dr. med. M. Alexander

Nachweis des Hepatitis B_s-Antigens bei
der Mononucleosis infectiosa

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Kietz, Klaus-Peter
Berlin

Referent: Professor Dr. med. M. Alexander

Korreferent: Professor Dr. med. H. Hahn



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 11.05.78

Inhaltsverzeichnis

1. Problemstellung
2. Literaturübersicht
 - 2.1. Mononucleosis infectiosa (M.i.)
 - 2.1.1. Kurzer historischer Überblick
 - 2.1.2. Ätiologie der M.i.
 - 2.1.3. Klinik der M.i.
 - 2.1.4. Histologie und Serologie der M.i.
 - 2.2. Hepatitis B_{Surface}-Antigen
 - 2.2.1. Morphologie
 - 2.2.2. Nachweismethoden
 - 2.2.3. Klinik der Virushepatitis
3. Eigene Untersuchungen
 - 3.1. Material
 - 3.2. Methoden
 - 3.2.1. Monosticon-Test
 - 3.2.2. Hepatitis B_sAg-Diagnostik
 - 3.2.2.1. Passiver Hämagglutinationstest
 - 3.2.2.2. Radioimmunoassay (RIA)
 - 3.3. Ergebnisse
 - 3.3.1. HB_sAg-positive Patienten
 - 3.3.2. HB_sAg-negative Patienten
 - 3.3.3. Zusätzliche Untersuchungsergebnisse
 - 3.3.3.1. Ergebnisse der zusätzlichen Untersuchungen
 - 3.4. Statistische Auswertung
4. Diskussion und Schlußfolgerung
5. Zusammenfassung

1. Problemstellung

Im Sommer 1976 wurden im Christopherus-Kinderkrankenhaus in Berlin-Lichtenrade, Chefarzt Dr. Lucas, bei an Mononucleosis infectiosa erkrankten Kindern positive Ergebnisse bei Untersuchungen auf Hepatitis B_s-Antigen gefunden.

Aufgrund dieser Untersuchungsergebnisse taucht die Frage nach der Häufigkeit positiver HB_s-Antigen Nachweise bei an Mononucleosis infectiosa erkrankten Patienten auf. Zur Klärung dieser Frage untersuchten wir Personen verschiedener Altersklassen mit Mononucleosis infectiosa auf HB_s-Antigen, und als Kreuztest führten wir bei an Hepatitis (A und B) erkrankten Personen eine serologische Untersuchung auf heterophile Antikörper bei der Mononucleosis infectiosa (Monosticon-Test) durch.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse stammen aus dem Christopherus-Kinderkrankenhaus in Berlin Lichtenrade (Chefarzt Dr. Lucas) dem Klinikum Westend der Freien Universität Berlin, Infektionsabteilung (Leiter Frau Professor Dr. Alexander), dem Städt. Humboldt-Krankenhaus, örtl. Bereich Bernauer Str., Infektionsstation (Chefarzt Dr. Bamberg), dem Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Abt. für Infektionskrankheiten (Leitender Arzt Priv.Do. Dr. Pohle), und dem Rudolf-Virchow-Krankenhaus, örtl. Bereich Kinderklinik Reinickendorfer Str. (Leitender Arzt der II. Inneren Abt. und Infektionsabt., Prof. Dr. Stück).

2. Literaturübersicht

2.1. Mononucleosis infectiosa

2.1.1. Kurzer historischer Überblick

Die erste Beschreibung der Mononucleosis infectiosa unter dem Namen Drüsenfieber (granular fever) wird Pfeiffer (1889) zugeschrieben.

Sprunt und Evans (1920) berichteten über Patienten mit einer Erkrankung, der sie erstmalig den Namen Mononucleosis infectiosa gaben. Downey und Mc. Kinlay (1923) gaben eine komplette Beschreibung der mononuclearen Zellen, die sie bei einer großen Anzahl dieser Erkrankungsfälle fanden.

In den folgenden Jahren wurden vielfältige epidemiologische und serologische Studien durchgeführt (Paul und Bunell 1932, Davidson 1937, Hoagland 1955, Evans 1960), bis Henle et al. 1968 und kurze Zeit später Gerber et al 1969 ein herpesähnliches Virus, das Epstein-Barr Virus, bei der Mononucleosis infectiosa fanden.

2.1.2. Ätiologie

Die Mononucleosis infectiosa (Pfeiffersches Drüsenfieber, lymphämoides Drüsenfieber) ist eine spezifische Infektionskrankheit, deren Erreger ein auf Affen übertragbares Virus mit Affinität zum lymphatischen Gewebe ist. Bei dem Virus handelt es sich um einen 1964 sowohl von Pulverkraft als auch von Epstein und Barr elektronenmikroskopisch in kultivierten Zellen eines Burkitt Lymphoms (BL) nachgewiesenen Erreger (26, 27). Das EBV (Epstein-Barr-Virus) gehört zu den DNS-Viren und hat die Form eines kleinen Herpes Virus (2).

Die direkte EBV-Ätiologie der Mononucleosis infectiosa ist nicht unbestritten. Gsell (9) hält eine Reinfektion mit EBV bei veränderter Immunitätslage als auslösenden Vorgang der Mononucleosis infectiosa für möglich. Ein solcher Vorgang ist von einem anderen DNS-Virus bekannt, dem Varizellenvirus,

welches Jahre nach der Erstinfektion bei Nachlassen der Immunität einen Herpes zoster verursachen kann. Weiterhin stellt Gsell neun Theorien auf, die gegen eine direkte EBV-Ätiologie der Mononucleosis sprechen. Fünf dieser Theorien seien hier angeführt:

1. Auftreten von EBK-AK bei Kindern (bis über 80 %) ohne M.i., obwohl der kindliche Organismus fähig ist, mit mononucleoseartigen Blutbildern, der Bildung von heterophilen AK und mit Lymphomegalie zu reagieren.
2. EBV-AK-Nachweis schon vor Auftreten der M.i. einerseits und Vorkommen von hämatologisch, klinisch und serologisch gesicherter M.i. ohne EBV-AK-Bildung andererseits. Ein vierfacher EBV-AK-Anstieg während der M.i. wurde nur bei wenigen Patienten nachgewiesen.
3. Kein Auftreten der EBV-AK der IgM-Gruppe bei M.i.
4. Erfolgreiche Übertragungsversuche der M.i. auf Mensch und Tier mittels EBV sind nicht bekannt.
5. Gleich häufiges EBV-Vorkommen in Lymphozytenkulturen bei M.i. und anderen Erkrankungen. Nachweis von EBV in Lymphozytenkulturen von Kindern, welche keine EBV-AK aufweisen. Tischendorf und Mitarbeiter (10) stellten bei zwei von sieben Patienten, welche postoperativ eine Serumhepatitis entwickelten, einen über 16-fachen Anstieg des EBV-AK-Titers fest.

Kritische Stellungnahme zur Ätiologie nimmt auch Jonas (29), der die Frage zur Diskussion stellt, ob die M.i. eine immunologische Erkrankung oder ein abortiver neoplastischer Prozess ist.

Entgegen Gsell und Jonas kommt R. Waubke (21) zu der Ansicht, daß das Epstein-Barr-Virus das ätiologische Agens der Mononucleosis infectiosa ist.

Nach kritischer Beurteilung der wesentlichsten Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der EBV-Ätiologie der Mononucleosis infectiosa, welche eingeleitet wurden mit den Arbeiten von Henle, Henle und Diel (22) und denen weitere Untersuchungen der gleichen und anderer Forschungsgruppen

folgten, ergibt sich folgendes Resultat (23, 24, 25):

1. Patienten, von denen in prospektiver Absicht Serum entnommen worden war, erkrankten später nur dann an infektiöser Mononucleosis, wenn die vorher abgenommenen Seren keine Antikörper gegen das Epstein-Barr-Virus hatten. Nach Ausbruch der Erkrankung wurden Antikörper mit ansteigender Tendenz nachgewiesen.
2. Bei allen darüber hinaus untersuchten Patienten mit Mononucleose wurden ebenfalls Antikörper gefunden.
3. Patienten mit Mononucleosis infectiosa besaßen erheblich höhere, zum Teil exzessiv hohe (1:2650) Titer gegen das Epstein-Barr-Virus, verglichen mit dem Durchschnitt der erwachsenen Bevölkerung (1:10 bis 1:40). Die Titerhöhe bei Patienten mit Mononucleosis infectiosa betrug mindestens 1:80, lag jedoch meistens bei 1:160 oder 1:320.
4. Personen, die in ihrem prospektiv untersuchten Serum Antikörper gegen das Epstein-Barr-Virus hatten, erkrankten ausnahmslos nicht an Mononucleosis infectiosa.
5. Die Titer heterophiler Antikörper, die in der Paul-Bunnett-Reaktion nachweisbar waren, korrelierten gut in ihrem Verlauf mit den EBV-Titern, waren allerdings nur während oder kurz nach der Erkrankung vorhanden. EBV-Titer dagegen persistierten über weit längere Zeit und waren auch nach vielen Jahren, sogar Jahrzehnten, noch nachweisbar.

Die Theorie wird bestätigt durch die Tatsache, daß bereits über 30 % der vierjährigen und um 40 % der sechsjährigen Kinder Antikörper gegen das EBV aufweisen (33).

Jedoch ist einzuwenden, daß erst zwei der Kochschen Postulate erfüllt sind. Nämlich daß a) das suspekte Agens bei allen Patienten vorhanden war und b) isoliert werden konnte.

Eine Übertragung auf Versuchstiere und eine Wiederisolierung ist noch nicht gelungen.

An der Übertragung des Epstein-Barr-Virus auf andere Versuchstiere wird gearbeitet, jedoch liegen bis jetzt noch keine verwertbaren Ergebnisse vor. Das Virus auf freiwillige Versuchspersonen zu übertragen, dürfte sich allein wegen der Schwere einer Mononucleosis infectiosa verbieten, viel mehr jedoch im Hinblick auf die möglichen Zusammenhänge zwischen dem Virus und dem Burkitt-Lymphom. Eine wahrscheinlich unfreiwillige Virus-Übertragung äußerte sich im Auftreten von Mononucleosis infectiosa nach Transfusionen (24). Von fünf Patienten, die mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden und zuvor keine EBV-Antikörper besaßen, kam es bei vieren zum Antikörperanstieg. Zwei Patienten blieben symptomfrei, einer bekam Fieber und einer erkrankte fünf Wochen nach der Operation an einer Mononucleosis infectiosa. Die Zellen dieses Patienten wuchsen in der Zellkultur kontinuierlich und hatten EBV-Struktur-Antigen, besaßen also die vorher beschriebenen Kriterien (40).

H. Schmitz und M. Scherer (28) sind aufgrund einer Studie an 41 Patienten mit erhöhten EBV-IgM-Ak-Titer zu dem Ergebnis gekommen, daß die EBV-IgA-Ak 2-3 Monate nach der Infektion mit dem EBV auftreten.

Mehreren Autoren gelang es, das EBV im Rachensekret Mononucleosis infectiosa erkrankter Patienten nachzuweisen. Pereira et al (30) hatte positive Befunde in sechs Fällen, Gerber et al (31) konnte in zehn Fällen das EBV nachweisen. Bei Miller et al (1) war bei 23 von 25 Patienten das EBV im Rachenabstrich nachzuweisen.

Knapp zehn Jahre nach seiner ersten Veröffentlichung über das Epstein-Barr-Virus kommt Epstein (32) zu der Feststellung, daß das Herpesvirus verschiedene unterschiedliche Reaktionen auslösen kann.

1. Produktive Infektion.
2. Nicht produktive Infektionen.

Im ersten Fall führt die Virus-Replikation zum Zelltod, im zweiten Fall kann die virusspezifische genetische

Information lange Zeit latent bleiben und dann verantwortlich für eine zyklische Infektion, oder eine Transformation zu einem malignem Lymphom induzieren.

2.1.3. Klinik der Mononucleosis infectiosa

Die Inkubationszeit der durch Tröpfcheninfektion übertragenen Erkrankung beträgt gewöhnlich eine Woche, wenige Tage kürzer oder ein bis zwei Wochen länger.

In dem Zeitraum von 1963 bis 1971 wurden in Pécs, Ungarn, 105 an Mononucleosis infectiosa erkrankte Patienten beobachtet. Zu dem Patientengut gehörten sowohl Kinder als auch Erwachsene. Das klinische Bild und die Untersuchungsbefunde weisen nach dieser Studie folgende Charakteristika auf:

Neben den Allgemeinsymptomen, - Fieber, schlechtes Allgemeinbefinden, Dyspnoe und Exanthem -, waren Angina, häufig in membranöser Form, submandibuläre oder generalisierte Lymphadenopathie und in der Mehrzahl der Fälle eine Hepatomegalie zu verzeichnen. Die Häufigkeit der klinischen Leitsymptome veranschaulicht Abbildung 1 (3).

Zu ähnlichen Untersuchungsergebnissen gelangten R. Winter, F.-B. Spencker und W. Handrick (20) bei einer Gruppe von 254 an Mononucleosis infectiosa erkrankten Patienten im Alter von drei bis 34 Jahren im Raume Leipzig in den Jahren von 1969 bis 1974. Hervorgehoben wird in dieser Studie eine gewisse saisonale Abhängigkeit der Erkrankungshäufigkeit mit leichten Verdichtungen in den Frühjahrs- bzw. Herbstmonaten. Auch statistisch sichere Unterschiede in der Geschlechtsverteilung, bezogen auf die Altersgruppen, konnten nachgewiesen werden. So wurde bei den unter 18-jährigen Patienten ein Überwiegen des weiblichen und bei den über 18 Jahre alten des männlichen Geschlechts beobachtet. Man könnte diese Differenz mit der in diesen Altersklassen eventuell für die Übertragung der M.i. eine Rolle spielenden sexuellen Aktivität (M.i. als "kissing disease") und der früheren sexuellen Reife des weiblichen Geschlechtes erklären.

Die Tatsache, daß in dieser Untersuchungsreihe von 254 Patienten nur ein einziges Mal zwei direkt aufeinanderfolgende M.i.-Erkrankungen in einer Familie festgestellt wurde, sprechen für eine außerordentlich geringe Kontagiosität der M.i. Eine soziale Abhängigkeit der Erkrankungshäufigkeit besteht nicht.

Als Frühsymptom wird bei 36,2 % der M.i.-Fälle das sogenannte Hoagland-Zeichen beschrieben, welches ein wohlstauungsbedingtes Lidödem beschreibt, außerdem eine Konjunktivitis und Gesichtssödeme.

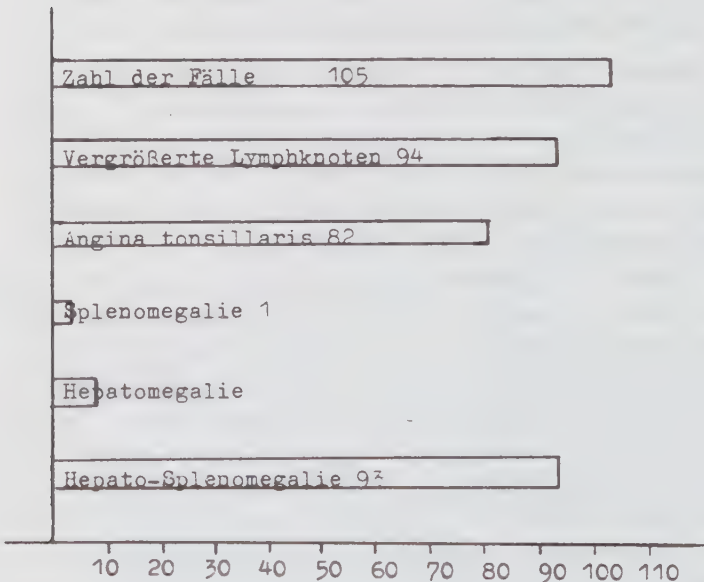


Abb. 1. Klinische Hauptsymptome der M.i. (modifiziert nach I. Péley et al. Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae, Vol. 14, 1973)

2.1.4. Histologie und Serologie

Charakteristisch wie die Klinik sind auch die Blutbildveränderungen sowie die histologischen und serologischen Befunde.

Zu Beginn der Erkrankung findet man eine absolute und relative Lymphozytose bei normaler Leukozytenzahl. Ab der zweiten Krankheitswoche steigt die Leukozytenzahl auf 20.000 und mehr, die Zahl der mononukleären Zellen (Lympho- und Monozyten) übersteigt 60 %, wovon mindestens 10 % sogenannte "Downey"-Zellen darstellen. Das sind von Downey 1923 beschriebene Zellen, charakterisiert durch breites, oft vakuolisiertes, graublaues Zytoplasma (oft mit starker Randblaufärbung infolge Eindellung durch umgebenen Erythrozyten) und veränderten Kernen, die rund und exzentrisch wie bei Plasmazellen liegen, oder groß, bohnenförmig, in sich geknäuelt, wie bei Monozyten aussehen können (4,5).

Abgesehen von der oben beschriebenen Hepatosplenomegalie in 93 % der Fälle läßt sich auch fermentchemisch und histologisch eine Leberbeteiligung nachweisen (2, 3, 5). Das dominierende histologische Kriterium der Hepatitis mononucleosa besteht in einer ausgeprägten entzündlichen Reaktion in den Periportalfeldern und Sinusoiden, die häufig mit mononukleären Zellen (Monozytoide, Lymphozyten und Plasmazellen) vollgepfropft sind, während segmentierte Granulozyten im Gegensatz zur Virus-A- oder -B-Hepatitis fast ganz fehlen. Ferner besteht eine Proliferation und Schwellung der Kupferschen Sternzellen; demgegenüber treten Hepatozytennekrosen stark in den Hintergrund (11).

Bei der Mononucleosis infectiosa wird eine deutliche Erhöhung der Serumimmunglobuline beschrieben. Das sind jene Proteine, die bei der elektrophoretischen Aufteilung in das γ und β_2 -Globulinbereich wandern. An der Steigerung der Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) beteiligen sich alle drei hauptsächlichen Immunglobuline, besonders aber IgM. Gleichzeitig stellt man einen geringen Rückgang der Albumine fest.

Diese bei der Mononucleosis infectiosa auftretende Gammapathie ist Ausdruck einer großen Kollektion von Antikörpern, die man in drei Gruppen einteilen kann: 1) heterophile Antikörper, von denen einige zur serologischen Diagnostik verwendet werden. 2) Epstein-Barr-Virus-Antikörper und 3) ein Gemisch von Iso- und Autoantikörpern.

Die Produktion einer solchen Vielzahl von Antikörpern, wie wir sie bei der M.i. sehen, ist bei den Infektionskrankheiten eine seltene Erscheinung (9).

Einige Autoren (Benyesh-Melnick u. Mitarbeiter (8) nehmen an, daß diese hochgepeitschte immunologische Antwort bei der M.i. wichtig für die Abgrenzung der eigentlichen Krankheit ist. Ohne diese Einschränkung könnte es zu einer andauernden, abnormen lymphoiden Proliferation, zur Entstehung einer Leukämie kommen.

Die Wertigkeit der serologischen Untersuchungsmethoden zur Diagnostik der M.i. wird von den verschiedenen Autoren unterschiedlich beurteilt.

Wiesmann hält den Nachweis heterophiler Antikörper gegen Hammelerythrozyten (Paul-Bunzl-Test) neben den klinischen Erscheinungen und dem charakteristischen Blutbild für das wichtigste Diagnostikum (6). Bei diesen Heteroagglutininen handelt es sich immer um Antikörper der IgM-Klasse (2). Der maximale Titer wird am 10.-14. Tag oder noch später erreicht; er ist bei kleinen Kindern ab 16, bei Schulkindern ab 64 verwertbar (1).

Goetz und Peller kommen aufgrund einer Untersuchungsreihe bei 186 Patienten zu dem Ergebnis, daß die Bestimmung der IgG EBV-Antikörper für die Diagnose der M.i. wertvoll ist. Eine Aussagekraft wird jedoch nur in Verbindung mit dem klinischen Bild und den typischen hämatologischen Veränderungen erzielt. Die Bestimmung von EBV-spezifischen IgM-Antikörpern wäre der sicherste Weg für die Diagnose einer akuten EBV-Infektion, aber er erfordert erheblichen Aufwand und ist daher für die Routinediagnostik nicht geeignet (7).

Heterophile Antikörper können nach übereinstimmender Ansicht verschiedener Autoren bei Kindern fehlen (3, 4, 7).

Neben der klassischen Untersuchung auf heterophile Antikörper (Paul-Bunnell) befindet sich ein Objektträger-Schnelltest im Handel (z.B. Monosticon der Fa. Organon), welcher sehr einfach in der Ausführung ist. Nach Goetz und Peller erscheint dieser Test etwas sensibler und zuverlässiger als der Paul-Bunnell-Test zu sein.

2.2. Hepatitis B_s-Antigen

Die Entdeckung eines Antigens, das mit der Serumhepatitis assoziiert ist, geschah zufällig.

Im Jahre 1961 begannen Blumberg und seine Mitarbeiter im Rahmen ihrer genetischen Forschungen über Serum-Lipoprotein Allotypien-Untersuchungen an Seren von Patienten, die an Hämophilie erkrankt waren und zahlreiche Bluttransfusionen erhalten hatten. Den Untersuchungen lag die Überzeugung zugrunde, daß diese Kranken eine Reihe von Serum-Antikörpern gegen transfundierte Lipoproteine verschiedener Spender-Seren gebildet haben könnten. Bei Testung dieser Patienten-Seren kam es mit der Technik der Immundiffusion nach Ouchterlony zu definierten Präzipitationsreaktionen gegen ein bislang unbekanntes Antigen im Serum eines australischen Ureinwohners, dessen Blut neben dem von 23 anderen Probanden der Arbeitsgruppe zur Verfügung stand. Das bedeutete, daß der an Hämophilie erkrankte Patient dasselbe Antigen schon einmal zufällig früher bei einer seiner häufigen Bluttransfusionen übertragen bekommen haben mußte und daß sein Organismus mit der Bildung ganz spezifischer Antikörper geantwortet hatte.

Blumberg und seine Mitarbeiter bezeichneten dieses neu entdeckte Antigen als Australia-Antigen oder Au(1)-Antigen. 1976 erhielten Baruch S. Blumberg und Daniel Carleton Gajdusek den Nobelpreis für Medizin "für ihre Entdeckung von neuen Mechanismen für die Entstehung und Verbreitung von Infektionskrankheiten" (12).

2.2.1. Morphologie

Das Australia-Antigen ist mit dem Hepatitisvirus B nicht identisch. Es handelt sich bei ihm um die aus Lipoproteinen aufgebaute Virushüllsubstanz, die im glatten endoplasmatischen Retikulum der Leberzelle im Überschuß gebildet wird und im Blut als kugelige oder tubuläre Gebilde mit einem Durchmesser von 22 nm aufscheinen. Ihre Zahl pro ml Blut ist in der frühen, akuten Phase der Virushepatitis meist höher als 10^{10} .

Mit großer Wahrscheinlichkeit müssen wir neben Hepatitis A und B noch mit einer Hepatitis C (non A, non B Hepatitis) rechnen. Eine in New York bei Herzoperierten durchgeführte prospektive Studie spricht ganz in diesem Sinne. Es konnte dabei festgestellt werden, daß 71 % der aufgetretenen Transfusionshepatitiden von mittellanger Inkubationszeit stets HB_sAg-negativ waren (17). Der Erreger könnte eventuell das sogenannte GB-Virus sein (nach den Initialen eines hepatitiskranken Arztes benannt, aus dem es isoliert wurde). Es ist hitze- und ätherempfindlicher als das Virus A, zu dem, nach Affenversuchen zu schließen, keine Kreuzimmunität besteht. Sein Antigen ist sowohl gegenüber HB_sAg und HB_cAg als auch gegenüber HA-Ag verschieden (18). Die Unterschiede zwischen Hepatitis A und Hepatitis B veranschaulicht Tabelle 2 (aus 15, modifiziert nach 18, auf Seite 18).

Die klinischen Symptome sind bei beiden Hepatitisformen nahezu identisch. Es gibt leichte, asymptomatische Infektionen ohne Gelbsucht wie auch schwere, akut verlaufende Krankheitsbilder, die in wenigen Tagen zum Tode führen. Am Anfang klagen die Pat. häufig über schlechtes Allgemeinbefinden, Inappetenz, rasche Ermüdbarkeit und gastrointestinale Symptome. Schmerzen im re. Oberbauch sind meistens leicht und andauernd, sie werden oft durch körperliche Anstrengung verschlimmert.

Ikterus kann auftreten, ist aber nicht obligatorisch. Auf die typischen Laborbefunde möchte ich nicht weiter eingehen, sondern nur anhand der Abb. 2 (modifiziert, aus 19) den zeitlichen Zusammenhang der immunologischen Reaktionen mit den klinischen Manifestationen (in Abb. 2 "Hepatitis") veranschaulichen. (Auf Seite 19).

	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C
Virus			
Nucleinsäure	RNS	DNS (Dane?)	?
Größe (nm)	27	42	20-30
Dichte (g/ml)	1,34	1,24	1,18-1,23
HB _s Ag	---	+	---
Inkubationszeit (Tage)	14-42	42-180	12-47
Virusnachweis			
Blut	2 Wo. vor, 1 Wo. nach Ikterusbeginn	Monate bis Jahre	
Stuhl	2 Wo. vor, 1 Wo. nach Ikterus- beginn	gelegent- lich	+
Immunität			
homolog	+	+	+
heterolog	---	---	---

Tabelle 2

Unterschiede zwischen Virushepatitis A,
Virushepatitis B und
Virushepatitis C

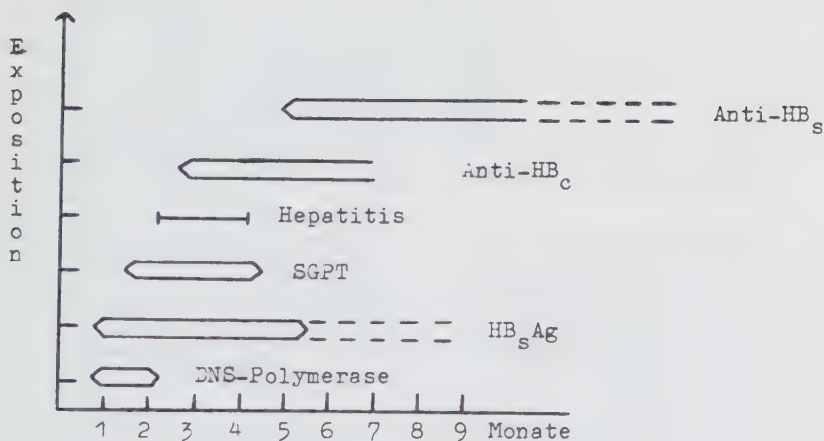


Abb. 2: Klinische und immunologische Reaktionen nach Hepatitis B-Infektion (aus 19, modifiziert).

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Hepatitis A meist leichter und bei Kindern häufig anikterisch verläuft, während die Hepatitis B fast ausnahmslos mit einem starken Ikterus einhergeht (34).

Prognostisch ungünstiger ist die Hepatitis B-Infektion, da 6,8 % der akuten Hepatitis B-Erkrankungen in eine chronisch-aggressive Hepatitis übergehen (35).

Es können aber auch HB_SAg-negative Hepatitiden in chronisch-aggressive Verlaufsformen übergehen, jedoch liegt der Prozentsatz hier nur bei 0,6 %.

Eine spezifische Therapie der Hepatitiden gibt es bislang nicht.

Für die Prophylaxe der Hepatitis B scheint Standardimmunglobulin unwirksam zu sein, es werden jedoch Erfolge bei der Non A-Non B-Hepatitis beschrieben (36). Hyperimmunglobulin mit hohem Anti-HB_s-Titer (HBIG) bringt eine gute prophylaktische Wirkung (37, 38). Die aktive Prophylaxe (aktive Schutzimpfung) mit einem gereinigten HB_sAg oder einem seiner Polypeptide oder Glykoproteide ist heute bereits möglich (39).

Aus dieser kurzgefaßten Literaturübersicht geht hervor, daß eine Leberbeteiligung bei der Mononucleosis infectiosa seit langem bekannt ist. Häufig wurden entsprechende Laboruntersuchungen durchgeführt, die einen Leberzellschaden beweisen.

Einen Zusammenhang zwischen der Mononucleosis infectiosa und dem HB_sAg wurde nach den mir vorliegenden Veröffentlichungen über die Mononucleosis infectiosa beziehungsweise über das HB_sAg bisher nicht untersucht. Man kann folgende Parallelen zwischen beiden Erkrankungen anführen:

- 1) Bei der M.i. und bei der Hepatitis B ist bisher eine reproduzierbare Erregervermehrung in Zell- oder Organkulturen nicht gelungen.
- 2) Bei beiden Krankheitsbildern sind wahrscheinlich DNS-Viren der gleichen Größenordnung der Erreger.
- 3) Beide Krankheiten bieten ein auffallend vielfältiges immunologisches Bild.

Neben diesen Kriterien gibt es aber auch klare Unterschiede, von denen ich zwei hier erwähnen möchte:

- 1) Unterschiedlich lange Inkubationszeiten.
- 2) Verschiedene Krankheitsbilder.

In der vorliegenden Arbeit soll die Frage geklärt werden, ob überhaupt und gegebenenfalls wie häufig das HB_sAg bei Mononucleosis infectiosa nachzuweisen ist.

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Material

Die Untersuchung fand vom Juni 1976 bis zum September 1977 statt. Es wurden 40 Patienten verschiedener Altersklassen und beider Geschlechter einbezogen.

Die ausgewählten Patienten mußten entweder an der Mononucleosis infectiosa, an der Hepatitis A oder der Hepatitis B erkrankt sein.

Als Auswahlkriterium für die Aufnahme in die Untersuchungsreihe galt bei an Mononucleosis infectiosa erkrankten Patienten ein positiver Ausfall des Monosticon-Objektträger-Schnelltestes, bei zwei Patienten auch eine deutlich positive Paul-Bunnell-Reaktion bei negativen Monosticon-Test. Für die an Hepatitis A erkrankten Patienten wurde die Diagnose durch die Anamnese, das klinische Bild sowie die typischen Laborbefunde gestellt, bei der Hepatitis B wurde zusätzlich zu den Kriterien der Hepatitis A ein positiv ausfallender Nachweis des HB_sAg's gefordert. Bei einem großen Teil der Hepatitis-Patienten wurde eine Leberpunktion durchgeführt und auch histologisch eine Hepatitis diagnostiziert. Bei Probanden, die bereits aus der klinischen Behandlung entlassen waren, wurde die Krankengeschichte zur Auswertung herangezogen. Bei noch stationär liegenden Patienten wurde das HB_sAg nach Möglichkeit mit dem RIA-Verfahren bestimmt (mit freundlicher Genehmigung von Frau Professor Schlicht im Isotopenlabor des Klinikum Westend der FUB). Ebenso wurde bei dem Monosticon-Test verfahren, d.h. das Ergebnis des Tests war entweder aus den Krankengeschichten ersichtlich oder der Test wurde von den auf den Stationen arbeitenden Kollegen bzw. von mir durchgeführt.

Diese vierzig Patienten wurden als Basisuntersuchung auf HB_sAg untersucht und mit dem Monosticon-Schnelltest getestet.

Von besonderer Bedeutung war die an Mononucleosis infectiosa erkrankte Patientengruppe. Die Tests bei den Hepatitis-Patienten sind als Kreuzteste gedacht.^x

Die Alters- und Geschlechtsverteilung der an Hepatitis A und an Hepatitis B erkrankten Patienten ist in der Abb. 3 dargestellt.

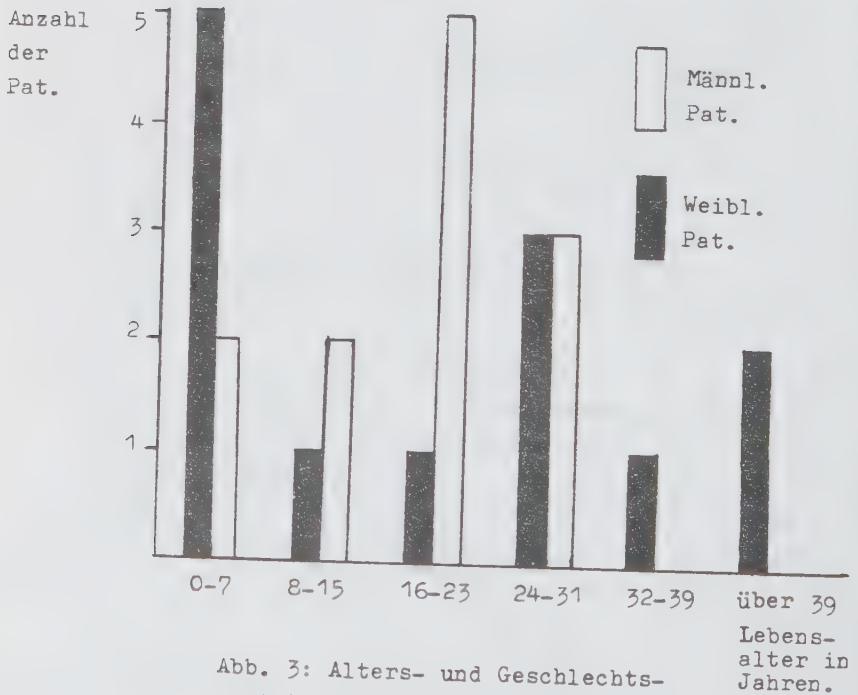


Abb. 3: Alters- und Geschlechtsverteilung der an Hepatitis A und Hepatitis B erkrankten Patienten.

^xAn dieser Stelle möchte ich meinen Dank aussprechen für die freundliche Mitarbeit der Herren und Damen Chefärzte der entsprechenden Abt. und der dort arbeitenden Kollegen.

Es sei hier vorweggenommen, daß alle an Hepatitis A oder an Hepatitis B erkrankten Patienten in meiner Untersuchungsreihe Monosticon negativ waren.

Es erscheint mir deshalb im Zusammenhang mit dem Thema dieser Arbeit unwesentlich, die Befunde der an den verschiedenen Arten und Stadien der Hepatitis erkrankten Patientengruppe ausführlich zu diskutieren, da der Test auf heterophile Antikörper bei der Mononucleosis infectiosa (Monosticon) immer negativ ausfällt und daher in seiner Aussagekraft eindeutig ist.

Das gilt sowohl für Hepatitiden im akuten Stadium mit stark erhöhten Leberfermenten, wie auch für leichtere Verläufe mit nur geringen Transaminasenanstieg.

Die Altersverteilung der an Mononucleosis erkrankten Patientengruppe ist in Abb. 4 dargestellt. Wie daraus ersichtlich, wurden zehn Personen weiblichen Geschlechts und fünf Personen männlichen Geschlechts untersucht. Bei den Ersteren war ein Mädchen von 6,11 Jahren die jüngste Person und eine Frau von 39 Jahren die älteste Patientin in dieser Untersuchungsreihe. Bei den männlichen Patienten ist der jüngste acht Jahre und der älteste 37 Jahre alt. Diese fünfzehn Patienten wurden alle mit dem Monosticon - Objektträgerschnelltest getestet und auf Hepatitis B_s-Antigen untersucht.

Dabei wurden folgende Methoden angewandt:

- 1) Monosticon - Schnelltest
- 2) Passiver Hämagglutinationstest auf HB_s-Ag
- 3) Radioimmunassay auf HB_s-Ag

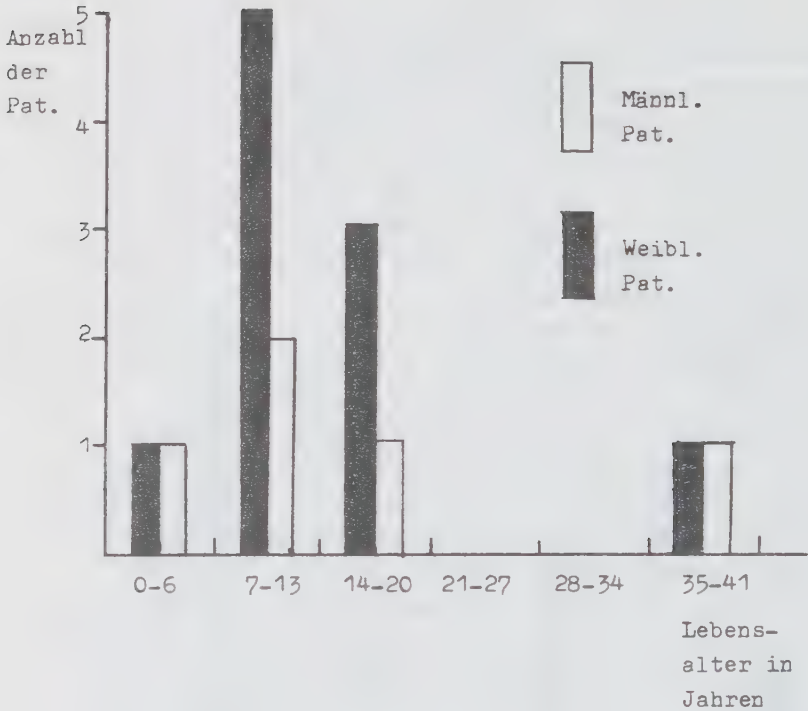


Abb. 4: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit Mononucleosis infectiosa.

3.2. Methoden

Diese fünfzehn Patienten wurden alle mit dem Monosticon-Objektträgerschnelltest (Fa. Organon) getestet. Außerdem wurden diese Patienten auf Hepatitis B_s-Antigen untersucht.

3.2.1. Monosticon

Monosticon ist ein Objektträgertest für die Schnelldiagnose der Mononucleosis infectiosa. Es kann sowohl Frischblut

aus der Fingerspitze oder dem Ohrläppchen als auch Serum oder Plasma verwendet werden.

Testgrundlagen:

Im Patientenblut erscheinen bei der Mononucleosis infectiosa spezifische Antikörper, die mit Hammel- und Pferdeerythrozyten agglutinieren können. Im Blut der meisten Gesunden befinden sich normalerweise andere Arten heterophiler Antikörper, die sogenannten Forssmann-Antikörper, die ebenfalls mit Hammel- und Pferdeerythrozyten agglutinieren können.

Für die Diagnose der Mononucleosis infectiosa müssen also die Forssmann-Antikörper von den Antikörpern der Mononucleosis infectiosa getrennt werden. Man verwendet zu diesem Zweck eine Absorptionsmethode: Fügt man dem Patientenserum Meerschweinchennierenextrakt hinzu, werden alle Arten der Forssmann-Antikörper absorbiert und dadurch reaktionsunfähig, während die Antikörper der Mononucleosis infectiosa nicht absorbiert werden und also weiterhin mit Hammel- und Pferdeerythrozyten agglutinieren können. Monosticon enthält das absorbierende Antigen gegen Meerschweinchennierenextrakt, und ermöglicht solcherart den Nachweis der Antikörper der Mononucleosis infectiosa. Obwohl Monosticon eine sehr spezifische Diagnosenhilfe ist, sind die Ergebnisse, wie dies auch bei anderen Laboratoriumstesten der Fall ist, in Übereinstimmung mit dem klinischen Gesamtbild und insbesondere dem Blutbild zu interpretieren.

Reagentien:

Hammel- und Pferdeerythrozyten: Eine speziell zubereitete Suspension vorbehandelter Hammel- und Pferdeerythrozyten.
Meerschweinchen-Antigen: Ein stabiler Extrakt aus Meerschweinchennierengewebe.

Arbeitsanleitung:

Für Frischblut aus Fingerspitze oder Ohrläppchen:

- 1) Mit der Lanzette ritzt man in üblicher Weise Fingerspitze oder Ohrläppchen, und läßt einen Tropfen Blut (etwa 0,06 bis 0,08 ml) innerhalb des Kreises frei auf den Objektträger fallen.
- 2) Einen Tropfen Meerschweinchennierenextrakt hinzufügen; mit einem Rührstab sorgfältig mit dem Blut mischen.
- 3) Einen Tropfen Hammel- und Pferdeerythrozytengemisch zusetzen; abermals mit dem Stab gut verrühren.
- 4) Den Objektträger 2 Minuten lang in der Weise bewegen, daß das Reaktionsgemisch innerhalb des Kreises langsam rundum läuft. Dabei beobachtet man, ob eine Agglutination erfolgt.

Für Serum oder Plasma:

- 1) Man läßt einen Tropfen Serum oder Plasma (etwa 0,03 - 0,04 ml) innerhalb des Kreises frei auf den Objektträger fallen. Ab Punkt 2 geht man in gleicher Weise wie beim Frischblut vor.

Agglutinationsbild:

Erfolgt eine Agglutination, dann werden im Reaktionsgemisch dunkelblaue Flecken sichtbar, selbst bei der Verwendung von Frischblut. Um das Ablesen zu erleichtern, hält man den Objektträger unter direktes Licht. Die Agglutination wird gewöhnlich innerhalb 30 Sekunden sichtbar; im Verlauf der 2 Minuten werden die Klümpchen deutlicher erkennbar.

3.2.2. Hepatitis B_s-Antigen

Das HB_sAg wurde bei acht Patienten mit dem passiven Hämagglutinationstest und bei sieben Patienten nach der Radioimmunoassay-Methode bestimmt.

3.2.2.1. Passiver Hämagglutinationstest.

Für dieses Testverfahren wurde der Hepanosticon-Test der Fa. Organon Teknika verwendet.

Testgrundlagen:

Zwecks besserer Stabilität vorbehandelte Erythrozyten sind mit einer dünnen Schicht HB_S Ag-Antistoffe beladen (sensibilisiert). Bringt man sie mit einer HB_S Ag-haltigen Serumprobe zusammen, dann erfolgt eine Antigen-Antikörper Reaktion, wodurch unter richtigen Versuchsbedingungen ein homogenes Erythrozyten-Senkungsmuster entsteht. Diesen Vorgang bezeichnet man meist als Agglutination. Enthält die Blutprobe kein HB_S Ag, dann bilden die Erythrozyten in einem Sedimentationsröhrchen mit runden Boden einen Ring; die Agglutination unterbleibt, das Ergebnis ist negativ.

Bei Agglutinationsreaktionen befindet sich gewöhnlich das Antigen an den Erythrozyten. Da bei Hepanosticon die Erythrozyten den Antikörper tragen, könnte man die Reaktion als "umgekehrte Agglutination" bezeichnen. Manchmal sind im Muster Antikörper gegen tierische Erythrozyten oder Serumproteine in solchen Konzentrationen vorhanden, daß falsch positive Ergebnisse entstehen. Diese Antikörper, die nur fallweise in störenden Konzentrationen vorhanden sind, können mit einem Hepanosticon zugehörigen Absorbens meist beseitigt werden. Dieses Absorbens besteht aus einem Gammaglobulinpräparat ohne Antikörper gegen HB_S Ag beladene Erythrozyten.

Reagenz:

Es besteht aus stabilisierten Schaferythrozyten, die mit Schaf-Antikörpern gegen HB_S Ag sensibilisiert sind.

Absorbens:

Gefriergetrocknetes Gammaglobulinpräparat.

Durchführung des Tests:

- 1) Ein Röhrchen mit Reagenz nehmen und den Inhalt des Röhrchens mit 1 bis 2 ml 0,9 %iger Natriumchloridlösung resuspendieren und die Suspension aus dem Röhrchen in einen Maßzylinder giessen. Mit der Natriumchloridlösung das Volumen auf 10,5 ml ergänzen.
- 2) 500 μ L Erythrozytensuspension in das Sedimentationsröhrchen einbringen.
- 3) Dem Sedimentationsröhrchen 10 μ L Serum oder Plasma zufügen.
- 4) Das Sedimentationsröhrchen in den Halter des Ableseständers einsetzen und diesen gut schütteln bis die Mischung homogen ist (15-30 Sekunden).
- 5) Das Röhrchen im Ständer drei Stunden unberührt sowie vibrations- und erschütterungsfrei bei Zimmertemperatur (15-25 °C) stehenlassen.
- 6) Nach diesen drei Stunden ließt man das Sedimentationsbild auf dem schrägen Bodenspiegel des Ständers ab.

Ablezen des Ergebnisses:

Bei Agglutination ist der ganze schräge Boden mit einem bräunlich-gelben Erythrozytensediment bedeckt; das Ergebnis ist positiv.

Unterbleibt die Agglutination, dann bilden die Erythrozyten auf dem Boden einen scharf abgegrenzten Ring; das Ergebnis ist negativ.

Zwischenformen sind große, unscharfe Ringe; das Ergebnis ist schwach positiv.

3.2.2.2. Radioimmunoassay (RIA)

Zum Nachweis des HB_sAg nach diesem Verfahren wurde der Ausria II-125 Test gewählt.

Allgemeine Grundlagen des Testprinzips:

Das Ausria II-125 System (Firma Abbott Laboratories) verwendet eine radioimmunologische Technik nach dem sogenannten "sandwich"-Prinzip, um das HB_s-Antigen im Serum nachzuweisen. Als Träger eines tierischen Antikörpers (Meerschweinchen) gegen HB_s-Antigen dienen damit beschichtete Plastik (Polystyren)-Kugeln. Diese den Antikörper tragenden Kugeln werden zusammen mit Serum inkubiert, wobei sich vorhandenes HB_s-Antigen an den Antikörper bindet. Wird jetzt dem Testansatz ein mit Jod-125-markierter menschlicher, gegen HB_s-Antigen gerichteter, Antikörper zugesetzt, bildet sich auf der Oberfläche des Antikörper-Trägers (Plastikkugel) ein Antikörper-Antigen-Antikörper-Jod-125-Komplex, der sogenannte "sandwich".

Reagentien:

- 1) Negatives Human-Kontrollserum (Rekalzifiziertes Humanplasma, HB_s-Antigen und Antikörper gegen HB_sAntigen nachweisbar). Konservierungsmittel: 0,1 % Natriumacid.
- 2) Positives Human-Kontrollserum (Rekalzifiziertes Humanplasma, Australia-Antigen nachweisbar. Um eine weitgehende Stabilisierung dieses Kontrollserums zu erreichen, ist dem Serum 0,01M Trispuffer mit 4 % Rinderalbumin zugesetzt. Konservierungsmittel: 0,1 % Natriumacid.
- 3) Antikörper (Human) gegen HB_s-Antigen, Jod-125-markiert. Um eine weitgehende Stabilisierung dieser Antikörperlösung zu erreichen, ist dem Antikörper 0,005 M Trispuffer mit 50 % Kälberserum, 2 % Human-Normalserum und 0,05 % Rinderalbumin zugesetzt. Konservierungsmittel: 0,1 % Natriumacid.

Zur Untersuchung kann nur Serum oder rekalzifiziertes Plasma verwendet werden.

Testdurchführung:

Bei jeder Untersuchung unbekannter Serumproben müssen sieben negative und drei positive Kontrollproben mitgeführt werden. Es ist unbedingt erforderlich, daß die unbekannten Serumproben und die Kontrollproben unter gleichen Bedingungen (Inkubationszeit, Temperatur) untersucht werden.

- 1) Die Wassertemperatur muß auf 45 °C eingestellt werden.
- 2) Die antikörperbeschichteten Kugeln werden nach Entfernung der Verschußklappe aus dem Plastikröhrchen durch Fingerdruck direkt in die Vertiefung der Inkubationsplatte entleert.
- 3) Mit einer Präzisionspipette werden 0,2 ml Serum (oder rekonzentriertes Plasma) bzw. positives und negatives Kontrollserum in die Vertiefung der Inkubationsplatte pipettiert. Die antikörperbeschichtete Kugel muß völlig vom Serum umgeben sein. Vorhandene Luftbläschen können durch leichtes Klopfen an der Inkubationsplatte entfernt werden.
- 4) Die Inkubationsplatten werden durch Abdeckfolie verschlossen und in einem Wasserbad bei 45 °C für die Dauer von zwei Stunden inkubiert.
- 5) Nach beendeter Inkubation werden die Platten aus dem Wasserbad genommen und die Abdeckfolie entfernt.
- 6) Mit einer Präzisionspipette werden 0,2 ml Jod-125-markierter Antikörper (Human) gegen HB_S-Antigen in die Vertiefung der Inkubationsplatte pipettiert. Die antikörperbeschichtete Kugel muß völlig von der Jod-125-markierten Antikörperlösung umgeben sein. Vorhandene Luftbläschen können durch leichtes Klopfen an der Inkubationsplatte entfernt werden.
- 7) Die Inkubationsplatten werden mit einer neuen Abdeckfolie verschlossen und in einem Wasserbad bei 45 °C für die Dauer von 1 Stunde inkubiert.

8) Nach beendeter Inkubation werden die Platten aus dem Wasserbad genommen und die Abdeckfolie entfernt. Anschließend wird die Antikörperlösung abgesaugt und die Vertiefung mit der darin befindlichen antikörperbeschichteten Kugel gespült.

9) Die Kugeln werden anschließend von der Inkubationsplatte in die entsprechend markierten Zählröhrchen überführt. Dazu werden die Röhrchen mit ihrem Behälter über die Platte gekippt, leicht angedrückt und anschließend wieder umgedreht, so daß die Kugeln in die Zählröhrchen hineinfallen können.

10) Danach wird die Jod-125-Aktivität der antikörperbeschichteten Kugeln in den Röhrchen mit einem geeigneten Gamma-Szintillationszähler gemessen. Die Lage der Kugeln in den Zählröhrchen ist dabei ohne Bedeutung.

Ergebnisse:

Die Entscheidung, ob in einer Serumprobe der Nachweis von HB_s -Antigen positiv oder negativ ist, wird dadurch getroffen, daß man die Impulsrate der unbekannten Serumprobe zum Mittelwert der Impulsraten der negativen Kontrollprobe - multipliziert mit dem Faktor 2,1 - in Beziehung setzt. Eine unbekannte Serumprobe, deren Impulsrate höher ist als die des Grenzwertes der negativen Kontrollprobe, wird als HB_s -Antigen-positiv angesehen.

Der Mittelwert der Impulsraten der positiven Kontrollproben sollte mindestens das fünffache des Mittelwertes der negativen Kontrollproben betragen. Wenn dieser Richtwert nicht erreicht wird, kann ein technischer Fehler vorliegen und der Test muß wiederholt werden.

3.3. Ergebnisse

Von den fünfzehn an Mononucleosis infectiosa erkrankten Patienten waren fünf HB_sAg positiv.

3.3.1. HB_sAg positive Patienten

In diesen Fällen ist das Serum von vier Patienten nach dem passiven Hämagglutinationstest untersucht worden und bei einem Patienten nach dem RIA-Verfahren. Aus technischen Gründen war es leider nicht möglich, beide Bestimmungsverfahren für das HB_sAg bei den Patienten durchzuführen. Der jüngste dieser Gruppe ist sechs Jahre, der älteste dreizehn Jahre alt. Es sind vier Mädchen und ein Junge in dieser Gruppe. Nur bei einem Kind handelt es sich um einen Ausländer (Türke), die übrigen Kinder sind Deutsche. Bei dem türkischen Kind wurden der Vater und der Bruder ebenfalls auf Hepatitis untersucht. Es fand sich kein Anhalt für eine akute Leberzellschädigung auf dem Boden einer Hepatitis. Auch bei den anderen HB_sAg positiven Kindern konnte anamnestisch eine vorangegangene Hepatitis ausgeschlossen werden.

Klinisch zeigte sich bei diesen HB_sAg positiven Patienten folgendes Bild:

Subjektiv klagten drei Kinder über Halsschmerzen. Der Allgemeinzustand war ebenfalls bei drei Patienten deutlich reduziert. Fieber zwischen 39 °C und 40 °C wurde bei allen dieser Gruppe gemessen. Inspektorisch zeigten zwei Kinder einen Sklerenikterus. Ein Exanthem wurde bei zwei weiteren Kindern beobachtet. Lymphknoten im Halsbereich in der Größenordnung von bohnen- bis tomatengroß wurden generell palpiert, meist submandibulär oder am Hinterrand des Sternocleidomastoideus.

Die Hepar war, - mit einer Ausnahme -, zwei bis drei Querfinger unter dem rechten Rippenbogen palpabel und somit deutlich vergrößert. Bei dieser Ausnahme handelt es sich um die leichteste Verlaufsform mit dem geringsten Fermentanstieg in der Gruppe der HB_sAg positiven Patienten.

Die Elektrophorese zeigt keinen Unterschied zwischen den HB_sAg-positiven und HB_sAg-negativen Fällen. Es findet sich regelmäßig eine deutliche Albuminverringernng bei mäßiger γ - Globulinerhöhung.

Bei den zwei (HB_sAg-negativen) Patienten, bei denen eine Immunelektrophorese durchgeführt wurde, zeigt sich eine eindeutige Erhöhung von IgA und IgM bei normaler IgG.

Aus den Tabellen drei und vier läßt sich Folgendes ablesen:

1) In der Tabelle 4 sind die Altersklassen von 6 - 13 Jahren vertreten. Bei den älteren Patienten war HB_sAg stets negativ.

2) Bei vier HB_sAg-positiven Fällen zeigt sich eine starke Erhöhung der SGOT und der SGPT, wobei die (leberspezifischere) SGPT meistens deutlicher als die SGOT erhöht ist.

3) In der Tabelle 5 sind die jüngeren, unter 13 Jahre alten Patienten auch vertreten, jedoch überwiegen die Patienten, die älter als 13 Jahre sind.

4) Die Fermenterhöhung ist auch in Tabelle 5 deutlich, bei zwei Patienten sogar ausgeprägter als in Tabelle 4. Jedoch ist auch hier überwiegend die SGPT deutlicher erhöht als die SGOT.

3.4. Statistische Auswertung

Ich möchte jetzt prüfen, ob eine statistisch eindeutige Aussage über die Häufigkeit des Auftretens des HB_sAg bei der Mononucleosis infectiosa möglich ist.

Zweitens soll die Häufigkeit des positiven HB_sAg-Nachweises bei der Mononucleosis infectiosa mit dem Auftreten des HB_sAg in der Gesamtpopulation verglichen werden. Statistisch ausgewertet werden die Untersuchungsbefunde der fünfzehn Patienten, die bei dem Monosticon-Test ein positives Ergebnis haben und auf HB_sAg untersucht wurden.

Angewandt wurde der Vierfeldertest. Danach ergibt sich folgendes Ergebnis (Tabelle 6):

		Monosticon-Test		
		+	-	
HB _s Ag	+	5	0	5
	-	8	2	10
		13	2	15

Tabelle 6

Vierfeldertest zur Auswertung des Monosticon-Tests und des HB_sAg-Nachweises bei 15 Patienten.

Nach dem Vierfeldertest ist keine statistisch sichere Aussage über die Häufigkeit des Auftretens des HB_sAg bei der Mononucleosis infectiosa möglich.

Die Möglichkeit des zufälligen Zusammentreffens eines positiven HB_sAg und der Mononucleosis infectiosa liegt, beurteilt nach statistischen Kriterien, bei über 20 %. Die Irrtumswahrscheinlichkeit p , das heißt, daß die Nullhypothese (H_0) wahrscheinlich nicht richtig ist (sogenannter Fehler 1. Ordnung) ist $p = 0,005$.

Nachteilig wirkt sich bei der statistischen Auswertung die kleine Zahl der Patienten aus.

Doch auch bei einem größeren Patientenkollektiv und gleichbleibenden Relationen der Untersuchungsergebnisse wäre keine Aussage im Sinne eines positiven Ergebnisses, das heißt eines statistisch signifikant erhöhten Auftretens von HB_sAg bei der Mononucleosis infectiosa möglich.

Aufgrund der vorliegenden Untersuchung erscheint es unwahrscheinlich, bei einem größeren Patientenkollektiv zu einem anderen Ergebnis zu kommen.

Die sogenannte Nullhypothese, welche besagt, daß es sich bei diesem Untersuchungsergebnis wahrscheinlich um Zufallsbefunde handelt, kann statistisch nicht widerlegt werden.

Vergleicht man das Auftreten von HB_sAg bei der Mononucleosis infectiosa mit dem Vorkommen von HB_sAg in der Gesamtbevölkerung, so kommt man zu einem statistisch einwandfrei positiven Ergebnis.

Persistierende HB_sAg-Träger sind 0,1 - 0,8 % unserer Bevölkerung (16). In meiner Arbeit ist bei 33,3 % der an Mononucleosis infectiosa erkrankten Patienten das HB_sAg nachgewiesen worden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist hier $p = 0,04$.

4. Diskussion und Schlußfolgerung

Eine Leberschädigung ist bei der Mononucleosis infectiosa bekannt. Sowohl die Klinik, als auch die Laboruntersuchungen und das histologische Bild bestätigen eine "Hepatitis mononucleosa".

Meine eigenen Untersuchungsergebnisse stimmen mit den bisher in der Literatur erschienenen Veröffentlichungen voll überein.

Als Novum kommt hinzu, daß auch das HB_sAg bei der Mononucleosis infectiosa vorkommen kann, und zwar eindeutig häufiger als bei der Gesamtpopulation. Soweit wie möglich wurde eine vorangegangene Kontamination mit dem HB_sAg bei meinem HB_sAg-positiven Patienten ausgeschlossen. Da es sich bei diesen Patienten um Kinder bzw. Jugendliche handelt, erscheint es auch unwahrscheinlich, daß diese Patienten schon eine vorgeschädigte Leber hatten, zum Beispiel durch Alkoholabusus. Der Leberschaden bei den HB_sAg-positiven Patienten ist durch einen deutlichen Anstieg der SGOT und der SGPT erwiesen. Auffälligerweise zeigen diese Patienten in der Regel einen stärkeren Fermentanstieg als die HB_sAg-negativen Patienten.

Diese Tatsache könnte man als Hinweis auf einen Erreger deuten, der sowohl das typische Bild der Mononucleosis infectiosa verursacht und gleichzeitig eine Hepatitis auslöst, oder wahrscheinlicher auf eine Doppelinfektion mit Virushepatitis B und infektiöser Mononukleose. Nicht unerwähnt soll die mögliche Fehlerquelle durch falsch positive Befunde bleiben. Andererseits schließt ein negativer Befund eines auf HB_sAg untersuchten Serums das Vorhandensein des HB_sAg nicht aus.

Als Fehlerquellen sind falsche Blutentnahmen, das Vertauschen der Seren und Laborfehler möglich. Außerdem sind falsch positive Ergebnisse bei dem Hapanosticon-Test durch in der Testflüssigkeit vorhandenen Antikörper gegen Erythrozyten möglich.

Dies sind insbesondere Forssmann-Antikörper und heterophile, für Mononucleosis infectiosa spezifische Antistoffe.

Doch auch bei der Annahme einer Fehlerquote von 10 - 20 % durch falsch positive Laborbefunde bliebe die Aussagekraft des Untersuchungsergebnisses unbeeinträchtigt.

5. Zusammenfassung

Ausgehend von einzelnen Beobachtungen des Nachweises von Hepatitis B_s-Antigen bei Kindern mit infektiöser Mononukleose wurden 25 Patienten mit Hepatitis (A bzw. B) und 15 Patienten mit infektiöser Mononukleose sowohl auf Hepatitis B_s-Antigen als auch mit Hilfe des Monosticontestes untersucht. Der Monosticontest war bei allen 25 Virus-Hepatitis-Patienten negativ. Im Gegensatz dazu ließ sich bei 5 von 15 Patienten mit infektiöser Mononukleose das Hepatitis B_s-Antigen nachweisen. Es handelte sich um Kinder im Alter von 6 - 13 Jahren. Von den 10 Patienten mit infektiöser Mononukleose, die kein Hepatitis B_s-Antigen im Blut aufwiesen, waren 3 im Alter von 7 - 8 Jahren und 7 im Alter von 15 - 39 Jahren. Diese auffällige Häufung an positiven Befunden gerade im Schulkindalter ist schwer zu erklären. An Hand der Bestimmung der Transaminasen fand sich eine gewisse Korrelation des Ausmaßes der Leberschädigung bei den Fällen mit infektiöser Mononukleose zum Auftreten des HB_s-Ag im Serum, die vielleicht auf Doppelinfektion in einem Teil der Fälle hinweisen könnte.

6. Literaturverzeichnis

- 1) Miller G., J. Niedermann, L., L. Andrews: Prolonged oropharyngeal excretion of E.B. virus after infectious mononucleosis. New Engl. J. Med. 288 (1973), 229.
- 2) W. Handrick, F.B. Spencker, P. Caffier, Ch. Krosse, R. Winter, Zeitschrift für ärztliche Fortbildung, 69. Jahrgang, Heft 6 1975 Jena.
- 3) Péley I. et al: Mononucleosis infectiosa im Kindesalter: diagnostische Probleme aufgrund der Teilnahme der Leber. Acta Paediatrica Academicae Scientiarum Hungaricae, Vol. 14 (2), pp. 145 - 149 (1973).
- 4) Goetz, W., Med. Klin. 66, 877 (1971).
- 5) Lampert, F.: Hämatologische Befunde im Kindesalter. Pädiat. prax. 12, 415 - 417 (1973).
- 6) Wiessmann, E.: Virus der infektiösen Mononucleosa. Medizinische Mikrobiologie, Thieme Verlag Stgt. (1971) 319.
- 7) C. Goetz und P. Peller: Untersuchungen zur Wertigkeit serologischer Befunde bei der Mononucleosis infectiosa. Dtsch. med. Wschr., Nr. 33 (1974) 1645 - 1647.
- 8) Benyesh-Melnick, M. Studies on human leukemia and in children with infectious mononucleosis. J. nat. Cancer Inst. 33, 571 (1964).
- 9) H.O. Gsell, Epstein-Barr-Virus und Mononucleosis infectiosa. Schweiz. med. Wschr. 101, 841 - 848 (1971).
- 10) Tischendorf P. u. Mitarbeiter. Development and persistence of immunity to Epstein-Barr-Virus in man. J. infect. Dis. 122, 401 (1970).

- 11) E. Kautzsch. Histologische Unterscheidung
Mononukleose-Virushepatitis. Med. Klin. 69 (1974) 824.
- 12) J. Richter, J. Ohlen: Nobelpreis für Medizin 1976.
Fortschr. Med. 94. Jg. (1976) Nr. 34 1993 - 1994.
- 13) H. Thaler: Neues aus der Hepatitisforschung
Therapiewoche 27, 521 - 530 (1977).
- 14) Australia-Antigen. Zeitschrift f. Allgemeinmedizin
52. Jg. Heft 34 (1976) 1781.
- 15) G. Maas: Mikrobiologische und immunologische Aspekte
der Hepatitis. Therapiewoche 26, 5972 - 5981 (1976).
- 16) Hepatitis im Kindesalter: F.C. Sitzmann.
Therapiewoche 26, 7941 - 7953 (1976).
- 17) Prince A.M., B. Brotmann, G.F. Grady, W.J. Kuhns,
Ch. Hazzi, R.W. Levine, St.J. Millian: Long incubation
post-transfusion hepatitis with serological evidence
of exposure to hepatitis-B virus. Lancet II, 241 (1974).
- 18) Deinhardt F., D. Peterson, G. Gross, L. Wolfe,
A.W. Hohnes: Hepatitis in marmosets. Amer. J. med.
Sci. 270, 73 (1975).
- 19) Jawek E., J.L. Melnick, E.A. Adelberg: Review of
medical microbiology, 11. Aufl. Los Altos 1974.
- 20) R. Winter, W. Handrick, F.B. Spencker: Die
Mononucleosis infectiosa. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildg.
70 Jg. Heft 18, 929 - 936 (1976).
- 21) R. Waubke: Epstein-Barr-Virus, infektiöse
Mononukleose und Burkitt-lymphom, Dtsch. med. Wschr. 95,
1572 (1970).

- 22) Henle G., Henle W. and Diehl, V.: Relation of Burkitt's tumor associated herpes-type virus to infectious mononucleosis. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 59 (1968) 94.
- 23) Evans, HS., J.C. Niedermann, R.W. Mc Collum: Seroepidemiologic studies of infectious mononucleosis with E.B. Virus. New Engl. J. Med. 279 (1968) 1121.
- 24) Gerber, P., D. Hamre, R.A. Moy, E.N. Rosenblum: Infectious mononucleosis: complement-fixing antibodies to herpes-like virus associated with Burkitt-lymphom. Science 161 (1968) 173.
- 25) Niedermann, J.C., R.W. Mc Collum, G. Henle, W. Henle: Infectious mononucleosis. Clinical manifestations in relation to EB-virus antibodies. J. Amer. med. Ass. 203 (1968), 205.
- 26) Epstein, M.A. and Barr Y. M.: Cultivation in vitro of human lymphoblasts from Burkitt's malignant lymphoma. Lancet 1964, I, 252.
- 27) Epstein, M.A. Achong, B.G. and Barr Y.M.: Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. Lancet 1964, I, 702.
- 28) H. Schmitz and M. Scherer: IgM Antibodies to Epstein-Barr virus in infectious mononucleosis. Arch. Virusforsch. 37 (1972) 332.
- 29) Jonas, J.H.: Clinical significance of the EB-herpesvirus infectious in man. Progr. med. Virol. 14 (1972), 200.

- 30) Pereira, M.S., A.M. Field, J.M. Blake, F.G. Rodgers, L.A. Bailey, J.R. Davies: Evidence for oral excretion of EB-virus in infectious mononucleosis. Lancet 1972, I, 710.
- 31) Gerber, P., M. Nonoyama, S. Lucas, E. Perlin, L.I. Goldstein: Oral excretion of Epstein-Barr virus by healthy subjects and patients with infectious mononucleosis. Lancet 1972, II, 988.
- 32) Epstein, M.A., B.G. Achong: Various forms of Epstein-Barr virus infection in man: established facts and a general concept. Lancet II, 836 (1973).
- 33) Gsell, H.O., H. Schmitz, M. Scherrer, M. Rutishauser, W. Bader, G. Emödi: Epstein-Barr-Virus-Infektion im Säuglingsalter. Dtsch. med. Wschr. 97, 1899 (1972).
- 34) Künzer, W.: Die Leberkrankheiten im Kindesalter (I) Pädiat. Pädolog. 10, 217 (1975).
- 35) Chiaramante, M., L. Dardamoni, R. Farini, G.F. Lippazzo, G. Genova, R. Naccarato, L. Pagliaro, C. Spano: Observations on acute phase and follow-up of similar series of cases of HB-Ag-positive and HB-Ag-negative hepatitis Rendic. Gastroent. 6, 1 (1974).
- 36) Knodel, R.G., A.L. Ginsberg, M.E. Conrad, C.J. Bell: Efficacy of prophylactic Gamma-Globulin in preventing Non-A, Non-B post-transfusion hepatitis. Lancet 13, 557 (1976).

- 37) Prince, A.M., W. Szmunes, M.K. Mann, G.N. Vyas, G.F. Grady, F.L. Shapiro, W.N. Suki, E.A. Friedmann, K.H. Stenzel: Hepatitis B "immune" Globulin: effectiveness in prevention of dialyse-assoziated hepatitis. New Engl. J. Med. 293, 1063 (1975).
- 38) Redecker A.G., J.W. Mosley, D.J. Goche, A.P. Mc Kee, W. Pollack: Hepatitis immune Globulin as a prophylactic measure for spouses exposed to a cute typ B hepatitis. New Engl. J. Med. 293, 1055 (1975).
- 39) Krugman S., J.H. Hoofnagel, R.J. Gerety, P.M. Kaplan, J.L. Gerin: Viral hepatitis type B. DNA-polymerase activity and antibody to hepatitis B core antigen. New Engl. J. Med. 290, 1331 (1974).
- 40) Diehl, V., G. Henle, W. Henle, G. Krohn: Demonstration of a herpes group virus in cultures of peripheral leukocytes from patients with infectious mononucleosis. J. Virol. 2 (1968), 663.
- 41) Deinhardt, F.: Hepatitis von A bis Z? Münch. med. Wschr. 119 (1977) Nr. 24, 7 - 8.

Lebenslauf

Am 12. September 1947 wurde ich als Sohn der Eheleute Gerhard Kietz, Tiefbauingenieur, und der Hausfrau Charlotte Kietz in Berlin-Pankow geboren.

Nach unserer Umsiedlung in den Westteil der Stadt bestand ich im Jahre 1967 am Humboldt-Gymnasium in Berlin-Tegel das Abitur.

In den Jahren 1967 bis 1973 studierte ich an der Freien Universität Berlin Humanmedizin. Das Staatsexamen legte ich im Jahre 1973 ab.

Nach Vollendung der Medizinalassistentenzeit erhielt ich im Februar 1975 meine Approbation zum Arzt. Seitdem bin ich im Städt. Krankenhaus Tegel-Süd auf der internistischen Abteilung als Assistenzarzt tätig.

Claus Peter Herz

